

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-143173

(43) 公開日 平成9年(1997)6月3日

(51) Int.Cl.<sup>8</sup>

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C 0 7 D 263/22

C 0 7 D 263/22

// C 0 7 M 7:00

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平7-301528

(22) 出願日 平成7年(1995)11月20日

(71) 出願人 000234805

白鳥製薬株式会社

千葉県習志野市津田沼6丁目11番24号

(72) 発明者 磯部 敏男

千葉県千葉市花見川区検見川町1-107-23 河内屋荘

(72) 発明者 福田 恵子

千葉県柏市逆井476-34

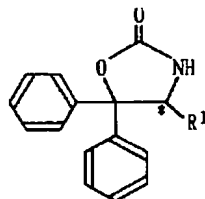
(74) 代理人 弁理士 有賀 三幸 (外3名)

(54) 【発明の名称】 光学活性な5, 5-ジフェニル-2-オキサゾリジノン誘導体

(57) 【要約】

【解決手段】 次の一般式(1)

【化1】



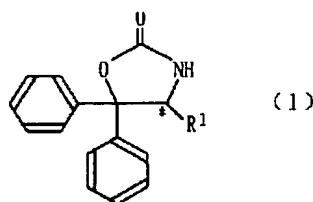
〔式中、R<sup>1</sup>はアルキル基、アリール基又はアラルキル基を示し、\*は不斉炭素の位置を示す〕で表わされる光学活性な5, 5-ジフェニル-2-オキサゾリジノン誘導体。

【効果】 本発明化合物を不斉補助剤として用いれば、光学活性化合物を選択的かつ高収率で製造することができる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式(1)

【化1】



〔式中、R¹はアルキル基、アリール基又はアラルキル基を示し、\*は不斉炭素の位置を示す〕で表わされる光学活性な5, 5-ジフェニル-2-オキサゾリジノン誘導体。

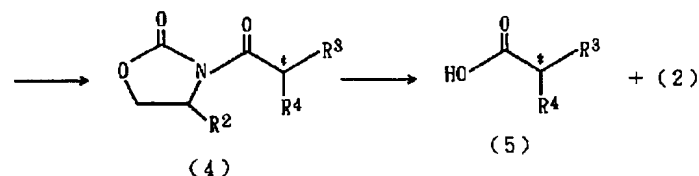
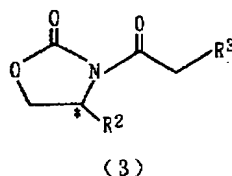
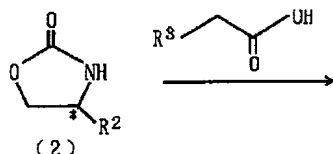
## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、光学活性化合物を選択的に製造するために用いる不斉補助剤として有用な5, 5-ジフェニル-2-オキサゾリジノン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】不斉炭素を有する有機化合物には、エナンチオマー（鏡像異性体）が存在する。このような有機化合物を香料や食品添加物として用いる場合、各々のエナンチオマーにより、臭いや味が異なることが知られている。また、医薬品では、サリドマイドの例に如実に示されたように両異性体によって薬効や毒性が大きく異なることが知られている。更に強誘電性液晶では純粋なキラル分子構造を持つ化合物が求められており、光学純度の低下は顕著な機能の低下をもたらすとされている。



【0008】〔式中、R²は低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基を示し、R³及びR⁴は有機基を示し、\*は不斉炭素の位置を示す〕

【0009】すなわち、4-置換-2-オキサゾリジノン(2)をアシル化して化合物(3)とし、有機金属化合物試薬を用いて金属エノラートを調製し、ハロゲン化アルキル等をジアステレオ選択的に反応させてジアステレオマー(4)を得た後、過酸化リチウムによる加水分解を行い光学活性なカルボン酸(5)を得る方法が知ら

【0003】このように、医薬、農薬、香料、食品添加物、エレクトロニクス等の産業分野では、いずれかのエナンチオマーが求められており、更に光学純度の高いものが求められている。

【0004】また、光学純度の高い化合物を製造するには、光学活性な出発原料を用いて、通常の化学反応で製造する方法が最も容易であり、一般的である。従って、光学活性な原料化合物は産業上重要であり、安価で大量供給が求められている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】このような光学活性な化合物の製造法としては、通常の方法により得たラセミ体を光学活性な分割剤を用いて分離する方法や、酵素又は生物学的手法を用いて片方の異性体のみを目的物に変換する方法等が知られている。

【0006】しかしながら、このような方法では、産業上利用できない異性体が半分残ってしまうため、資源の有効利用が図れず、不経済であった。このため必要な光学異性体のみを製造する方法が望まれており、現在、不斉補助剤を用いる方法が実施されている。この不斉補助剤のうち特に4-キラル-2-オキサゾリジノン誘導体は入手の容易さと適用範囲の広さから繁用されている。また、4-キラル-2-オキサゾリジノン誘導体を用いた不斉合成反応例も数多く報告されており、このうち、光学活性カルボン酸の立体選択的製造法としては、例えば次の反応式に示す方法が知られている。

【0007】

【化2】

れている。

【0010】しかし、このような反応において、4-置換-2-オキサゾリジノン(2)は、5位に置換基を有しないためにオキサゾリジノン骨格のカルボニル基が求核攻撃を受け易く、かつ副反応である開環反応も同時に起こるために、エノラートアルキル化や脱アシル化反応時において収率の低下がみられ、更に不斉補助剤の再使用ができないという問題がある等の欠点があった。

【0011】従って本発明の目的は、このような欠点が

なく、所望の光学活性化合物を選択的に収率よく製造することができる不斉補助剤を提供することにある。

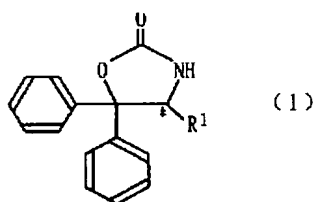
【0012】

【課題を解決するための手段】斯かる実情に鑑み本発明者らは、鋭意研究を行った結果、下記一般式(1)で表わされる新規化合物を不斉補助剤として用いれば、高ジアステレオ選択的に反応が進行し、しかもこのものは、オキサゾリジノン骨格が求核試薬に対して安定であるため、収率の低下がないこと、更には再使用が可能であることを見出し本発明を完成した。

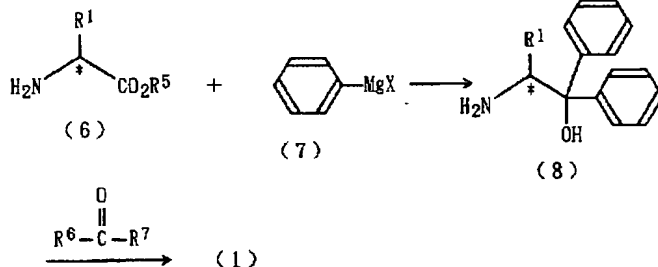
【0013】すなわち本発明は、次の一般式(1)

【0014】

【化3】



【0015】〔式中、R<sup>1</sup>はアルキル基、アリール基又はアラルキル基を示し、\*は不斉炭素の位置を示す〕で表わされる光学活性な5,5-ジフェニル-2-オキサ



【0019】〔式中、R<sup>1</sup>及び\*は前記と同じものを示し、R<sup>5</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示し、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は同一又は異なって、ハロゲン原子、トリハロゲンメトキシ基、スクシニミジルオキシ基、低級アルコキシ基又はイミダゾリル基を示し、Xはハロゲン原子を示す〕

【0020】上記反応式において、出発原料であるアミノ酸(6)としては、L-アラニン、D-アラニン、L-イソロイシン、D-イソロイシン、L-ロイシン、D-ロイシン、L-フェニルアラニン、D-フェニルアラニン、L-バリン、D-バリン、L-セロイシン、D-セロイシン、D-フェニルグリシン等が挙げられる。

【0021】また、グリニャール試薬(7)の具体例としては、フェニルマグネシウムクロリド、フェニルマグネシウムブロミド、フェニルマグネシウムアイオダイドが挙げられる。

【0022】アミノ酸(6)とグリニャール試薬(7)との反応は、アミノ酸(6)又はグリニャール試薬(7)の何れか一方をテトラヒドロフラン、ジエチルエ

ゾリジノン誘導体を提供するものである。

【0016】

【発明の実施の形態】本発明の5,5-ジフェニル-2-オキサゾリジノン誘導体は前記一般式(1)で表わされるものであり、式中のR<sup>1</sup>のアルキル基としては炭素数1~4の低級アルキル基が好ましく、具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基が例示される。またR<sup>1</sup>のうちアリール基としては、フェニル基、ナフチル基、トリル基等が挙げられ、アラルキル基としては、ベンジル基、フェニルエチル基、ナフチルメチル基等が挙げられる。

【0017】本発明化合物(1)は、例えば次の反応式に従ってL-又はD-アミノ酸あるいはそのエステルとフェニルマグネシウムハロゲン化物との反応により容易に得られる光学活性なアミノアルコール(8)にトリホスゲン、トリクロロメチルクロロホルメート、ホスゲン、N,N'-ジスクシニミジルカーボネート、ジメチルカーボネート、カルボニルジイミダゾール等を反応せしめることによって製造することができる。

【0018】

【化4】

ーテル等の適当な溶媒に溶かしておき、室温あるいは冷却下に他方をゆっくりと添加して行えばよい。

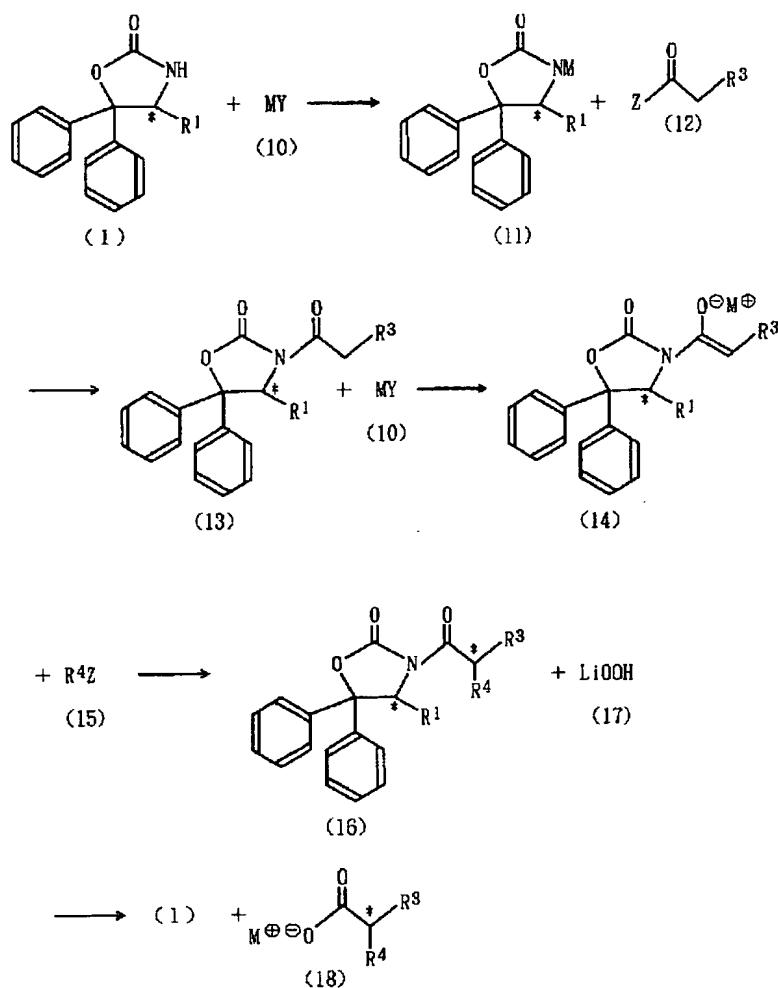
【0023】このようにして得られたアミノアルコール(8)から本発明化合物(1)を製造する閉環反応は、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、トルエン、アセトニトリル等の溶媒中、塩基存在下あるいは非存在下にカルボニル化試薬(9)を加え室温又は加熱することによって行われる。使用される塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリ-n-ブチルアミン、ジメチルアニリン、ピリジン、ナトリウムメトキシド等の有機塩基；炭酸カリウム、水酸化カリウム等の無機塩基が挙げられる。また、反応にはアミノアルコール(8)1モルに対しカルボニル化試薬(9)1~3モル、塩基2~6モルを使用して行われるが、特にアミノアルコール(8)1モルに対しカルボニル化試薬(9)1~1.5モル、塩基2~3モル程度使用するのが好ましい。

【0024】本発明化合物(1)は、種々の不斉合成反応に不斉補助剤として用いることができる。例えば、光学活性なカルボン酸の製造は次の反応式に従って実施す

ることができる。

【0025】

【化5】



【0026】〔式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び\*は前記と同じものを示し、Mは金属原子を示し、Yは水素原子又は有機基を示し、Zはハロゲン原子を示す〕

【0027】すなわち、本発明化合物(1)をテトラヒドロフランやジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、*n*-ブチルリチウム、水素化ナトリウム等を用いて金属塩(11)とした後、ハロゲン化アシル(12)を反応させてアシル体(13)とし、次いで不活性溶媒中、*n*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等の有機金属化合物や水素化ナトリウム、水素化リチウム等を用いてエノラート(14)とし、ハロゲン化アルキル(15)等をジアステレオ選択的に反応してジアステレオマー(16)を得、これを過酸化リチウム(17)を用いて加水分解することにより容易に光学活性なカルボン酸(18)を得ることができる。また、このとき再生した(1)は特に精製の操作を必要とせず再使用することができる。

【0028】

【発明の効果】本発明化合物を不斉補助剤として用いれば、光学活性化合物を選択的かつ高収率で製造すること

ができる。

【0029】

【実施例】以下、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0030】製造例1

(2S)-2-アミノ-1,1-ジフェニル-3-メチル-1-ブタノールの製造：窒素気流下、フェニルマグネシウムブロミド2Mのテトラヒドロフラン溶液250g(0.50mol)中にL-バリンメチルエステル14.9g(0.11mol)のテトラヒドロフラン5ml溶液をゆっくりと滴下し、終了後更に室温で20時間攪拌を続けた。反応液を塩化アンモニウム水溶液中に加え塩化メチレンで抽出し、抽出液は水洗後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して24.8gの残渣を得た。この残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒 クロロホルム/メタノール)で精製し、標記化合物を14.6g(収率51%)得た。

【0031】実施例1 (4S)-4-メチル-5,5-ジフェニル-2-オキサゾリジノンの製造：アセトニトリル100ml中に(2S)-2-アミノ-1,1-ジ

フェニル-1-プロパノール1.67g(7.3mmol)、トリエチルアミン1.63g(16.2mmol)及びN,N'-ジスクシニミジルカーボネート2.07g(8.1mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌し、更に15.5時間加熱還流を続けた。放冷後、反応液に希塩酸水溶液を加え塩化メチレンで抽出した。抽出液は、水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して白色結晶である残渣を1.54g得た。この残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒 クロロホルム/メタノール)で精製し、標記化合物を1.62g(収率87%)得た。

【0032】mp 268.4~268.7℃

$[\alpha]_D^{21.6} = -298.90^\circ$  (c=0.10, CHCl<sub>3</sub>)

UV  $\lambda_{max}^{MeOH}$  nm: 206.4 ( $\epsilon$ 17800)

IR  $\nu_{max}^{KBr}$  cm<sup>-1</sup>: 3250, 1740, 1720

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0.85(3H, d, J=6.2Hz), 4.67(1H, d, J=6.2Hz), 7.22~7.60(10H, m), 7.94(1H, s)

【0033】実施例2 (4S)-4-イソプロピル-5,5-ジフェニル-2-オキサゾリジノンの製造:

1,2-ジクロロエタン50ml中に(2S)-2-アミノ-1,1-ジフェニル-3-メチル-1-ブタノール2.0g(7.8mmol)、トリエチルアミン1.7g(16.8mmol)及びN,N'-ジスクシニミジルカーボネート2.2g(8.6mmol)を加え、室温で40分間攪拌した後、更に15時間加熱還流を続けた。以下、実施例1と同様の操作を行い標記化合物を1.4g(収率64%)得た。

【0034】mp 253.2~253.9℃

$[\alpha]_D^{22.0} = -253.10^\circ$  (c=0.10, CHCl<sub>3</sub>)

UV  $\lambda_{max}^{MeOH}$  nm: 206.4 ( $\epsilon$ 20800)

IR  $\nu_{max}^{KBr}$  cm<sup>-1</sup>: 3290, 1735

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.66(3H, d, J=6.6Hz), 0.86(3H, d, J=6.6Hz), 1.50(1H, m), 4.33(1H, d, J=3.7Hz), 5.33(1H, m), 7.24~7.55(10H, m)

【0035】実施例3 (4S)-4-イソプロピル-5,5-ジフェニル-2-オキサゾリジノンの製造: 塩化メチレン5ml中にトリホスゲン0.14g(0.5mmol)を溶解し、この中に(2S)-2-アミノ-1,1-ジフェニル-3-メチル-1-ブタノール0.30g(1.2mmol)及びトリエチルアミン0.36g(3.5mmol)の塩化メチレン5ml溶液をゆっくりと滴下し、終了後24時間室温で攪拌を続けた。以下、実施例1と同様の操作を行い標記化合物を0.23g(収率77%)得た。

【0036】実施例4 (4R)-4-イソプロピル-5,5-ジフェニル-2-オキサゾリジノンの製造: アセトニトリル100ml中に(2R)-2-アミノ-1,1-ジフェニル-3-メチル-1-ブタノール2.0g(7.8mmol)、トリエチルアミン1.7g(16.8mmol)及びN,N'-ジスクシニミジルカーボネート2.2g(8.6mmol)を加え室温で1時間攪拌した後、更に15.5時間加熱還流を続けた。以下、実施例1と同様の操作を行い標記化合物を1.6g(収率73%)得た。

【0037】mp 252.9~253.5℃

$[\alpha]_D^{19.8} = +270.78^\circ$  (c=1.00, CHCl<sub>3</sub>)

UV  $\lambda_{max}^{MeOH}$  nm: 205.2 ( $\epsilon$ 18300)

IR  $\nu_{max}^{KBr}$  cm<sup>-1</sup>: 3290, 1765, 1740

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.66(3H, d, J=6.6Hz), 0.86(3H, d, J=6.6Hz), 1.50(1H, m), 4.33(1H, d, J=3.7Hz), 5.98(1H, m), 7.24~7.55(10H, m)

【0038】実施例5 (4S)-4-イソブチル-5,5-ジフェニル-2-オキサゾリジノンの製造: アセトニトリル100ml中に(2S)-2-アミノ-1,1-ジフェニル-4-メチル-1-ペンタノール2.5g(9.3mmol)、トリエチルアミン2.1g(20.5mmol)及びN,N'-ジスクシニミジルカルボネート2.6g(10.2mmol)を加え室温で1時間攪拌した後、更に15.5時間加熱還流を続けた。以下、実施例1と同様の操作を行い標記化合物を2.4g(収率88%)得た。

【0039】mp 214.3~214.5℃

$[\alpha]_D^{22.4} = -282.05^\circ$  (c=1.00, CHCl<sub>3</sub>)

UV  $\lambda_{max}^{MeOH}$  nm: 206.0 ( $\epsilon$ 18300)

IR  $\nu_{max}^{KBr}$  cm<sup>-1</sup>: 3260, 1750, 1720

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0.76(3H, d, J=6.6Hz), 0.86(3H, d, J=6.6Hz), 0.85~0.93(2H, m), 1.61~1.66(1H, m), 4.49(1H, dd, J=4.4 and 9.4Hz), 7.22~7.56(10H, m), 8.19(1H, s)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 20.78, 23.75, 23.86, 41.76, 57.5

8, 87.63, 125.64, 125.86, 127.44, 127.91, 128.00, 128.01

【0040】実施例6 (4S)-4-tert-ブチル-5,5-ジフェニル-2-オキサゾリジノンの製造: 塩化メチレン50ml中に(2S)-2-アミノ-3,3-ジメチル-1,1-ジフェニル-1-ブタノール1.0g(3.7mmol)及びトリエチルアミン2.3g(22.3mmol)を溶解し、この中にトリホスゲン1.1g(3.7mmol)の塩化メチレン18ml溶液をゆっくりと滴下し、終了後18時間室温で攪拌を続けた。以下、実施例1と同様の操作を行い標記化合物を0.6g(収率52%)得た。

【0041】mp 283.1~283.2℃

$[\alpha]_D^{21.4} = -157.50^\circ$  (c=0.10, CHCl<sub>3</sub>)

UV  $\lambda_{max}^{MeOH}$  nm: 205.6 ( $\epsilon$ 18000)

IR  $\nu_{max}^{KBr}$  cm<sup>-1</sup>: 3275, 1735

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.79(9H, s), 4.23(1H, s), 7.24~7.61(11H, m)

【0042】実施例7 (4S)-4-ベンジル-5,5-ジフェニル-2-オキサゾリジノンの製造: 塩化メチレン50ml中に(2S)-2-アミノ-1,1-ジフェニル-3-メチル-1-ブタノール1.0g(3.7mmol)及びトリエチルアミン2.3g(22.3mmol)を溶解し、この中にトリホスゲン1.1g(3.7mmol)の塩化メチレン18ml溶液をゆっくりと滴下し、終了後18時間室温で攪拌を続けた。以下、実施例1と同様の操作を行い標記化合物を0.6g(収率52%)得た。

【0043】mp 283.1~283.2℃

$[\alpha]_D^{21.4} = -157.50^\circ$  (c=0.10, CHCl<sub>3</sub>)

UV  $\lambda_{max}^{MeOH}$  nm: 205.6 ( $\epsilon$ 18000)

IR  $\nu_{max}^{KBr}$  cm<sup>-1</sup>: 3275, 1735

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.79(9H, s), 4.23(1H, s), 7.24~7.61(11H, m)

【0044】実施例8 (4S)-4-ベンジル-5,5-ジフェニル-2-オキサゾリジノンの製造: 塩化メチレン50ml中に(2S)-2-アミノ-1,1-ジフェニル-3-メチル-1-ブタノール1.0g(3.7mmol)及びトリエチルアミン2.3g(22.3mmol)を溶解し、この中にトリホスゲン1.1g(3.7mmol)の塩化メチレン18ml溶液をゆっくりと滴下し、終了後18時間室温で攪拌を続けた。以下、実施例1と同様の操作を行い標記化合物を0.6g(収率52%)得た。

5-ジフェニル-2-オキサズリジノンの製造：塩化メチレン200ml中に(2S)-2-アミノ-1,1,3-トリフェニル-1-プロパノール2.0g(6.6mmol)及びトリエチルアミン2.0g(19.8mmol)を溶解し、この中にトリホスゲン1.0g(3.3mmol)の塩化メチレン8ml溶液をゆっくりと滴下し、終了後室温で18.5時間攪拌を続けた。以下、実施例1と同様の操作を行い標記化合物を1.7g(収率77%)得た。

【0043】<sub>mp</sub> 259.5~261.4℃

$$[\alpha]_D^{21.7} = -278.20^\circ \quad (c=1.00, \text{CHCl}_3)$$

UV  $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$  nm: 207.2 ( $\epsilon$ 25600)

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3250, 1760, 1725

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.19 (1H, dd, J=11.6 and 13.7Hz), (1H, dd, J=2.9 and 13.7Hz), 4.67 (1H, dd, J=2.9 and 6Hz), 4.90 (1H, bs), 7.12~7.57 (15H, m)

【0044】実施例8 (4R)-4-ベンジル-5,5-ジフェニル-2-オキサゾリジノンの製造: アセトニトリル50ml中に(2R)-2-アミノ-1,1,3-トリフェニル-1-プロパノール2.0g(6.6mmol)、トリエチルアミン1.5g(14.5mmol)及びN,N'-ジスクシニミジルカーボネート1.9g(7.3mmol)を加え室温で20分間攪拌した後、更に8時間加熱還流を続けた。以下、実施例1と同様の操作を行い標記化合物を1.9g(収率88%)を得た。

【0045】mp 262.1~262.4℃

$$[\alpha]_D^{22.8} = +277.48^\circ \text{ (c=1.00, CHCl}_3\text{)}$$

UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  nm: 206.4 ( $\epsilon$ 28300)

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3250, 1760, 1725

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.19 (1H, dd, J=11.6 and 13.7Hz), (1H, dd, J=2.9 and 13.7Hz), 4.67 (1H, dd, J=2.9 and 6Hz), 4.90 (1H, bs), 7.12~7.57 (15H, m)

【0046】実施例9 (4R)-4-ベンジルー-5, 5-ジフェニルー-2-オキサゾリジノンの製造: 塩化メチレン30ml中に(2R)-2-アミノ-1, 1, 3-トリフェニルー-1-プロパノール0.81g(2.7mmol)及びトリエチルアミン0.81g(8.1mmol)を溶解し、この中にトリホスゲン0.32g(1.1mmol)の塩化メチレン6ml溶液をゆっくりと滴下し、終了後室温で24時間攪拌を続け、更に4時間加熱還流を行った。以下、実施例1と同様の操作を行い標記化合物を0.65g(収率74%)得た。

【0047】実施例10 (4R)-4-フェニル-5,5-ジフェニル-2-オキサゾリジノンの製造: トルエン70ml中に(2R)-2-アミノ-1,1,2-トリフェニルエタノール2.5g(8.7mmol)及びトリエチルアミン1.9g(19.0mmol)を溶解し、この中にN,N'-ジスクシニミジルカーボネート2.4g(9.5mmol)を加え室温で1時間攪拌した後、更に8.5時間加熱還流を続けた。以下、実施例1と同様の

操作を行い標記化合物を 1.3 g (収率 47%) 得た。

【0048】mp 246.5~247.2℃

$$[\alpha]_D^{20.0} = +218.15^\circ \quad (c=1.00, \text{CHCl}_3)$$

UV  $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$  nm: 206.0 ( $\epsilon$ 27800)

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3270, 1750, 1715

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.48 (1H, bs), 5.61 (1H, s), 7.02~7.69 (15H, m)

### 【0049】应用例

(1) (4R) - 4 - ベンジル - 3 - (3 - フェニルプロピオニル) - 5, 5 - ジフェニル - 2 - オキサゾリジノンの製造: 窒素気流下、無水テトラヒドロフラン 5 ml 中に水素化ナトリウム 0. 22 g (純度 60%, 5. 5 mmol) を加え 0°C に冷却した。この中に冷却下 (4R) - 4 - ベンジル - 5, 5 - ジフェニル - 2 - オキサゾリジノン 1. 44 g (4. 4 mmol) を加え 15 分間攪拌を続けた後、3 - フェニルプロピオニルクロライド 0. 92 g (5. 5 mmol) をゆっくりと滴下した。終了後、0°C で 20 分間攪拌し、更に室温で 19 時間攪拌を続けた。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去して 2. 79 g の残渣を得た。この残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶媒 n - ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製し無色油状物である標記化合物を 2. 00 g (収率 98%) 得た。

【0050】<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ:2.78~2.87(4H,m), 3.10~3.17(2H,m), 5.66(1H,dd, J=5.1 and J=7.7Hz), 6.75~7.48(20H,m)

【0051】(2)(4R)-4-ベンジル-3-(2-メチル-3-フェニルプロピオニル)-5,5-ジフェニル-2-オキサゾリジノンの製造：窒素気流下、無水テトラヒドロフラン10ml中に(4R)-4-ベンジル-3-(3-フェニルプロピオニル)-5,5-ジフェニル-2-オキサゾリジノン2.03g(4.4mmol)を加え0℃に冷却した。この中に冷却下リチウムジイソプロピルアミド2.0M溶液2.49ml(5.0mmol)を滴下し、終了後0℃で1時間攪拌した。次いで、ヨウ化メチル0.71g(5.0mmol)を滴下し、終了後0℃で1時間、更に室温で18時間攪拌を続けた。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄後減圧下溶媒を留去して3.36gの残渣を得た。この残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒 n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製しジアステレオマーの混合物である標記化合物を1.34g(収率64%)得た。この混合物の<sup>1</sup>H-NMR スペクトル分析を行い積分値を比較したところジアステレオマー比は93.5:6.5であった。

【0052】主生成物の<sup>1</sup>H-NMR分析値

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.06 (3H, d, J=6.8Hz), 2.45 (1H, dd, J=7.3 and 13.8Hz), 2.69~2.84 (3H, m), 3.86~3.93 (1H, m), 5.58 (1H, dd, J=5.4 and 7.5Hz), 6.74~7.34 (20H, m)

【0053】(3) (4R)-4-ベンジル-3-(2

ーメチルー3-フェニルプロピオニル)ー5, 5-ジフェニルー2-オキサゾリジノンの加水分解  
テトラヒドロフラン39mlと水13mlの混液に(4R)ー4-ベンジルー3-(2-メチルー3-フェニルプロピオニル)ー5, 5-ジフェニルー2-オキサゾリジノン500mg(1.1mmol)を加え0℃に冷却した。この中に水酸化リチウム・一水和物91mg(2.2mmol)及び30%過酸化水素水0.5mlを加え0℃で1時間、更に室温で5時間撹拌を続けた。反応液に1.5M亜硫酸ナトリウム水溶液1.0ml及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え減圧下テトラヒドロフランを留去し、残水溶液を塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層は水洗後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して(4R)ー4-ベンジルー5, 5-ジフェニルー2-オキサゾリジノンを329mg回収した。水層は塩酸酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、抽出液は水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。次いで、減圧下溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒

クロロホルム/メタノール)にて精製し、2-メチルー3-フェニルプロピオン酸を155mg(収率86%)得た。

【0054】参考例 (4S)ー4-ベンジルー3-(2-メチルー3-フェニルプロピオニル)ー2-オキサゾリジノンの製造: 窒素気流下、無水テトラヒドロフラン20ml中に(4S)ー4-ベンジルー3-(3-フェニルプロピオニル)ー2-オキサゾリジノン3.10g(10.0mmol)を加え0℃に冷却した。この中に、冷却下リチウムジイソプロピルアミド2.0M溶液5.5ml(11.0mmol)を滴下し、終了後0℃で1時間撹拌した。次いで、ヨウ化メチル1.56g(11.0mmol)を滴下し、終了後0℃で1時間、更に室温で21時間撹拌を続けた。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄後減圧下溶媒を留去して3.06gの残渣を得た。この残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒 n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し標記化合物を0.81g(収率25%)得た。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**